

ОГЛАВЛЕНИЕ

Принятые сокращения	3
Введение	5

ЧАСТЬ 1

Конформационный анализ белков по данным спектроскопии ЯМР

<i>Глава 1. Спектроскопия ЯМР и трехмерная структура белков. Теоретические аспекты проблемы</i>	12
1.1. Основные этапы конформационного ЯМР-анализа белков	12
1.2. Методы компьютерного моделирования пространственной структуры белков по данным спектроскопии ЯМР.	22
1.2.1. Традиционные подходы	22
1.2.2. Нетрадиционные подходы	43
1.3. Критический анализ методов	52
<i>Глава 2. Метод определения локальной структуры белков на основе данных спектроскопии ЯМР. Вероятностный подход</i>	66
2.1. Введение	66
2.1.1. Основные условные обозначения	66
2.1.2. Межпротонные расстояния и конформация белка	67
2.2. Диаграмма взаимосвязи межпротонных расстояний d с областями конформационного пространства (ϕ , ψ)	69
2.3. Определение двугранных углов ϕ , ψ аминокислотных остатков по данным спектроскопии ЯЭО	79
2.4. Уточнение конформаций остова аминокислотных остатков с учетом интенсивностей кросс-пиков ЯЭО	86
2.5. Спектральные параметры ЯМР регулярных вторичных структур и β -изгибов	90

2.6. Влияние конформеров χ_1 на величины двугранных углов ϕ, ψ .	96
2.7. Уточнение конформаций остова аминокислотных остатков с использованием КССВ $^3J_{H-NC\alpha-H}$	98
2.8. Аprobация вероятностного подхода. Компьютерные эксперименты	100
2.8.1. Модельные и реальные данные спектроскопии ЯМР . . .	100
2.8.2. Программа CONFNOE	102
2.8.3. Тестирование вероятностного подхода на модельных данных ЯЭО	102
2.8.4. Аprobация вероятностного подхода с использованием данных спектроскопии ЯМР	112
2.9. Конформационный ЯМР-анализ боковых цепей белков	120
2.9.1. Определение угла χ_1	121
2.9.2. Стерически разрешенные комбинации конформеров (χ_1, χ_2)	128
2.9.3. Исследование возможностей определения двугранных углов χ_1, χ_2 боковых цепей белков на основе данных спектроскопии ЯЭО	130

Глава 3. Локальная структура белков в растворе. Практическое применение вероятностного подхода 134

3.1. Введение	134
3.1.1. Постановка задачи	134
3.1.2. Компьютерные эксперименты	135
3.1.3. Сравнительный анализ конформаций	135
3.2. Локальная структура цитохрома с из сердца лошади в растворе	137
3.2.1. Цитохром с — «электронный челнок» дыхательной цепи	137
3.2.2. Результаты и их обсуждение	138
3.3. Конформация третьего домена овомукоида индейки в растворе	163
3.3.1. Овомукоиды (общие сведения)	163
3.3.2. Результаты и их анализ	164
3.4. Конформационный анализ фрагмента 1–45 аденилаткиназы кролика на основе данных 2D спектроскопии ЯЭО	172
3.4.1. Фермент аденилаткиназа	172
3.4.2. Результаты и их обсуждение	173
3.5. Конформация глюкагона в липидном окружении согласно данным 2D спектроскопии ЯЭО	178
3.5.1. Полипептидный гормон глюкагон (общие сведения)	178
3.5.2. Результаты и их обсуждение	179

Глава 4. Метод расчета пространственной структуры белков по данным спектроскопии ЯМР 184

4.1. Введение	184
4.2. Общая характеристика метода	184

4.2.1. Стратегия и тактика компьютерных расчетов	184
4.2.2. Этапы установления пространственной структуры белковых молекул	190
4.2.3. Основные особенности метода и его отличия от других подходов	198
4.3. Тестирование метода. Компьютерные эксперименты	200
4.3.1. Моделирование пространственной структуры панкреатического полипептида птиц по модельным данным ЯЭО.	200
4.3.2. Конформационный ЯМР-анализ ингибитора протеаз BUSI IIA (трехмерная структура фрагмента 17–57)	207
4.3.3. Пространственная структура апамина в растворе	222
4.3.4. Тестирование метода другими авторами	234
4.3.5. Оценка возможностей метода и его преимущества перед другими подходами.	235
4.4. Ограничения метода и перспективы его развития	237
4.4.1. Модель «жесткой глобулы»	237
4.4.2. Эмпирическая база данных	238
4.4.3. Расширение базы данных и ее статистический анализ ..	239
4.4.4. Дополнительные данные спектроскопии ЯМР	240
4.4.5. Вероятностный подход и динамическая модель белка ..	241
4.4.6. Экстраполяция данных, отсутствующих в спектрах ЯЭО	241
4.4.7. Промежуточное спектроскопическое уточнение	242
Глава 5. Пространственная структура фрагмента Ala-Ser-Thr-Thr-Thr-Asn-Tyr-Thr белка gp120 ВИЧ, ответственного за связывание вируса с CD4-рецептором Т-клеток	244
5.1. Постановка задачи	244
5.2. Расчет пространственной структуры пептида Т	248
5.3. Расчет пространственной структуры ВКП' (4–11)	251
5.4. Результаты и их обсуждение	253
5.4.1. Пространственная структура пептида Т (4–8)	253
5.4.2. Пространственная структура пептида Т	257
5.4.3. Пространственная структура ВКП' (4–11)	264
5.4.4. Модель трехмерной структуры участка Ala-Ser-Thr-Thr-Thr-Asn-Tyr-Thr белка gp120 ВИЧ	266
Глава 6. Конформационный ЯМР-анализ основной антигенной детерминанты белка gp120 ВИЧ-1	273
6.1. Постановка задачи	273
6.2. Краткие сведения о пептидах-фрагментах ОАД ВИЧ-1.	274
6.3. Структурный ЯМР-анализ лабильных фрагментов белков. Новый подход к решению проблемы	275
6.4. Компьютерные эксперименты	283

6.4.1. Расчет трехмерной структуры пептидов gp70, gp142 gp342	283
6.4.2. Конформационный анализ гексапептида Gly-Pro-Gly-Arg-Ala-Phe и его N-концевого тетрапептида	286
6.5. Результаты компьютерных экспериментов	286
6.5.1. Модель трехмерной структуры ОАД ВИЧ-1 (пептид gp70)	286
6.5.2. Пептид gp142	295
6.5.3. Пептид gp342	298
6.5.4. Гексапептид Gly-Pro-Gly-Arg-Ala-Phe и его N-концевой тетрапептид	303
6.6. Модель трехмерной структуры иммунодоминантного эпитопа ВИЧ-1	314

ЧАСТЬ 2

Предсказание структуры белков и компьютерное конструирование лекарств

Глава 7. Методы молекулярного моделирования	328
7.1. Введение	328
7.2. <i>Ab initio</i> фолдинг белков	333
7.3. Сопоставительное моделирование	337
7.4. Молекулярная динамика белков	344
7.5. Молекулярный докинг	351
7.6. Современные подходы к созданию новых лекарственных препаратов	362
7.6.1. Основные понятия	362
7.6.2. Поиск мишени	363
7.6.3. Поиск действующего вещества	364
7.6.4. Комбинаторная химия и высокопроизводительный скрининг	366
7.6.5. Фармакологический цикл	367
7.6.6. Клинические исследования	368
7.6.7. Компьютерное конструирование лекарств	369
Глава 8. Структурный анализ третьего варибельного домена белка gp120 оболочки ВИЧ-1 – перспективной мишени для создания новых противовирусных препаратов	382
8.1. Введение	382
8.2. Структурный анализ консенсусных последовательностей петли V3 ВИЧ-1 подтипов А, В, С и D	384
8.3. Структурный анализ петли V3 белка gp120 ВИЧ-1 для вариантов вируса, циркулирующих в странах Восточной Европы	398

Глава 9. Компьютерное конструирование потенциальных лекарственных препаратов для терапии СПИДа	417
9.1. Иммуофилины и петля V3 белка gp120 ВИЧ-1	417
9.1.1. Введение	417
9.1.2. Молекулярный докинг петли V3 с иммуофилинами ...	419
9.1.3. Компьютерный дизайн FKBP-пептида – потенциального ингибитора репликации ВИЧ-1	420
9.1.4. Компьютерное конструирование циклофилин-А пептида	427
9.1.5. Компьютерное моделирование циклофилин-В пептида .	432
9.2. Гликофинголипиды и петля V3 ВИЧ-1	441
9.2.1. Расчет трехмерных структур β -GalCer и его аналогов ..	444
9.2.2. Исследование динамических свойств β -GalCer и его аналогов	446
9.2.3. Моделирование трехмерных структур пептидов петли V3 ВИЧ-1	448
9.2.4. Построение структурных комплексов	448
9.2.5. Анализ структурных комплексов гликолипидов с пептидами петли V3 белка gp120 ВИЧ-1	450
9.2.6. Анализ энергии специфических взаимодействий гликолипидов с петлей V3 ВИЧ-1	454
9.2.7. Первичные медицинские испытания производного β -GalCer	464
Заключение	466
Литература	468
Дополнительная литература к ч. 1	507
Дополнительная литература к ч. 2	509